

中药防治奥沙利铂神经毒性的作用及机制研究进展

苏晓琳¹, 王江威¹, 王长福², 姜海¹, 赵婉¹, 杨炳友¹, 匡海学¹, 王秋红^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 教育部北药基础与应用研究重点实验室, 黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006

摘要: 奥沙利铂是第 3 代铂类抗肿瘤药物, 具有疗效好、抗癌谱广泛等优点。但周围神经病变是其主要的剂量限制性毒性, 影响患者的治疗进程和生活质量。以中医理论为指导的益气活血、温阳通络等传统中药在治疗此症上取得一定进展。从中药复方及活性成分两方面对国内外研究进展予以综述, 为临床医师治疗奥沙利铂神经毒性提供依据。

关键词: 奥沙利铂; 神经毒性; 发病机制; 中医药; 防治方法

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)13-3148-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.029

Progress research on effect and mechanism of Chinese materia medica preventing oxaliplatin-induced neurotoxicity

SU Xiao-lin¹, WANG Jiang-wei¹, WANG Chang-fu², JIANG Hai¹, ZHAO Wan¹, YANG Bing-you¹, KUANG Hai-xue¹, WANG Qiu-hong²

1. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Effective Substance Basis of Natural Medicine, Key Laboratory of Basis and Application Research of North Medicine, Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Department of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Oxaliplatin is the third generation of platinum antitumor drugs, which has the advantages of good efficacy, broad anticancer spectrum and so on. However, peripheral neurotoxicity is the main dose limiting toxicity, which affects not only its clinical application but also the quality of patients' life. According to Chinese medicine theory, some progress has been made in the treatment of this disease by using the traditional herb with invigorating *qi* and activating blood and warming *yang* for removing obstruction in collaterals. This article summarizes the literatures in domestic and foreign countries from the aspects of Chinese prescription and active ingredients, which provides basis for clinicians to treat the neurotoxicity of oxaliplatin.

Key words: oxaliplatin; neurotoxicity; pathogenesis; traditional Chinese medicine; prevention and treatment method

奥沙利铂 (oxaliplatin, L-OHP) 作为第 3 代铂类抗肿瘤药物, 临床中主要治疗结直肠癌, 对乳腺癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌等多种癌症也具有一定疗效。但患者在用药 24~48 h 内出现急性神经毒性, 累积剂量到一定程度会出现慢性神经毒性, 目前尚无特别有效的治疗方案, 多采用“stop-and-go”的方法, 不但影响患者的治疗进程, 而且影响患者的生活质量。L-OHP 致周围神经病变 (oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN) 临床表现为

患者远端肢体感觉麻木、迟钝以及疼痛。《素问·痹论》中记载: “其不痛不仁者, 病久入深, 荣卫之行涩, 经络时疏, 故不通。皮肤不营, 故不仁。”《素问·五脏生成》记载 “血凝于肤者, 为痹。”故 OIPN 属于 “痹症”, 中医临床主要采用益气温经、活血通络的治法。因中医药治疗手段研究成果日新月异, 笔者查阅 Pubmed、CNKI、万方、维普等几大文献数据库, 对 10 余年中药防治奥沙利铂神经毒性的作用及机制研究进展进行综述。

收稿日期: 2018-03-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81773904, 81473351); 黑龙江中医药大学科研基金项目 (201720)

作者简介: 苏晓琳 (1987—), 女, 助理研究员, 在读博士生, 美国印第安纳大学访问学者, 研究方向为中药有效成分作用机制。

Tel: (0451)87267047 E-mail: 1550706973@qq.com

*通信作者 王秋红 (1969—), 女, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药炮制及药效物质基础。Tel: (0451)87266856 E-mail: 2872144234@qq.com

1 中药复方

1.1 黄芪桂枝五物汤 (Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, HGWD)

HGWD 出自张仲景的《伤寒论》，由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣组成，具有补脾肺之气、合营通痹、益气温经的功效。临床上可以治疗颈椎病、肩关节炎、胸痹、荨麻疹、胃痛以及多发性神经炎等^[1]。OIPN 患者气血不足，无力抵御外邪的入侵，致经脉闭阻、血行不畅，HGWD 被广泛用于治疗该病。杨洋^[1]纳入 60 例病例，发现 HGWD 可改善 OIPN 症状，一定程度上恢复运动神经传导速度 (MNCV) 及感觉神经传导速度 (SNCV)。MNCV 和 SNCV 用于诊断和鉴别各种原因的周围神经病变，Areti 等^[2]采用 4 mg/kg L-OHP ip SD 大鼠，造模 4 周后发现 SNCV 由 (63.7 ± 1.8) m/s 显著降至 (46.8 ± 1.7) m/s，故 HGWD 能够通过改善 OIPN 的典型指标，发挥防止化疗外周神经毒性的发生及加重作用。通过动物实验对其作用机制进行更为深入的探讨，顾展丞^[3]发现 L-OHP 通过下调背根神经节 (DRG) 钠转入蛋白 OCT2 mRNA 的表达，上调钠转出蛋白 ATP7A mRNA 的表达，进而调控钠在 DRG 内的蓄积，从而治疗 OIPN。Cheng 等^[4]给予 HGWD 的提取物 AC591，发现该药可降低 L-OHP 导致的大鼠冷痛、机械痛以及改善 DRG 的形态学损伤，同时不影响化疗药物抗肿瘤的活性。

1.2 当归四逆汤 (Danggui Sini Decoction, DSD)

当归四逆汤同样出自《伤寒论》，由当归、桂枝、芍药、细辛、通草、甘草以及大枣组成。方中君药当归为补血通脉，臣药芍药辅养血益营，现代药理学研究发现其具有改善末梢循环障碍、镇痛镇静、调整血液循环的作用^[5]。胡莹^[5]预防性给予当归四逆汤后，发现中药组慢性外周神经毒性大鼠脊髓背角和 DRG 中 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 亚基 (NR2B) 受体表达减少，磷酸化神经丝 H (pNF-H) 表达增加，且与行为学表现有明显相关性。NR2B 受体参与脊髓神经元的兴奋性突出传递以及中枢敏化过程，Teng 等^[6]采用 L-OHP 造模后也发现 NR2B 受体组 NR2B 在脊髓背角中的蛋白表达量显著升高。丁蓉^[7]采用大鼠 OIPN 模型，发现 DSD 可减缓大鼠机械疼痛阈值下降程度，改善 L-OHP 对大鼠 DRG 细胞核仁大小的影响，从分子水平证明该药抑制 DRG 细胞离子通道 TRPA1、TRPM8 的激活。离子通道在 OIPN 中扮演者重要的

角色，钠通道抑制剂如利多卡因、美西律可以缓解 L-OHP 导致的大鼠冷痛^[8]。Descœur 等^[9]证实 L-OHP 可以通过降低钾通道 (TREK1、TRAAK) 或者增加环核苷酸门控通道 (HCN) 表达来增强神经元兴奋性。此外，实验表明 L-OHP 是 TRPM8 及 TRPA1 的表达以及敏感性增加，导致机体冷痛^[10-11]。故 DSD 作用机制靶点有可能是通过影响脊髓背角受体表达以及离子通道功能，进而改善 OIPN 症状。

1.3 牛车肾气丸 (Goshajinkigan, GJG)

日本汉方 GJG 由牛膝、车前子、泽泻、茯苓、地黄、山药、山茱萸、炮附子、牡丹皮、肉桂组成。实则出自我国古代《金匱要略》中的济生肾气丸，具有温肾化气、利水消肿的功效；主要治疗腰膝疼痛、下肢软弱、肾阳不足、水湿内停所致的肾虚水肿等。日本学者对此进行了非常深入的研究，Mizuno 等^[12]发现 GJG 可以预防 OIPN，如 L-OHP 引起的冷痛，以及抑制 DRG 细胞中 L-OHP 引起的 TRPA1、TRPM8 mRNA 表达的增加；给予 TRPA1、TRPM8 的抑制剂后，该作用被阻断，证明 GJG 发挥作用的机制可能是抑制 TRP 通道的功能。在慢性动物实验模型中，Kono 等^[13]发现，在给予 2 次/周、连续 8 周 L-OHP 后，给予 GJG 可有效改善模型动物的坐骨神经损伤，药动学结果表明，GJG 中具有神经保护的化合物能够迅速吸收入血，抑制 L-OHP 引起的氧化应激现象。

1.4 温络通 (Wenluotong, WLT)

该方剂是由淫羊藿 (30 g)、老鹳草 (20 g)、桂枝 (15 g)、红花 (10 g) 4 味药组成，为北京中日友好医院的内部方剂。Deng 等^[14]发现 WLT 可以缓解 L-OHP 导致的动物机械痛、改善 DRG 细胞及细胞核大小，同时能够逆转脊髓背角中星形胶质细胞的过度活化。胶质细胞过度活化亦是 OIPN 的表现之一，Di Cesare 等^[15]首次证明了二者之间的关系，模型大鼠持续性鞘内给予小胶质细胞抑制剂 minocycline 以及星形胶质细胞抑制剂 fluorocitrate，发现抑制剂显著缓解 L-OHP 引起的机械痛域，同时不影响动物的运动协调能力，且病理水平发现抑制剂可以降低活化的胶质细胞，但并没有改善 L-OHP 所引起的 DRG 细胞核仁皱缩。王媛媛等^[16]采用 Wistar 大鼠建立 L-OHP 周围神经毒性模型，测定其机械疼痛阈值、尾部 SNCV 以及血浆神经生长因子 (NGF) 等指标，发现 WLT 可明显提高模型鼠疼痛阈值，提高 SNCV 及 NGF 水平。

1.5 其他复方

魏晓晨等^[17]通过检索各大数据库 (Pubmed、EMbase、CNKI 等) 从建库至 2015 年 9 月补阳还五汤治疗 L-OHP 导致的 OIPN 的随机对照试验, Meta 分析显示该复方可以有效预防 OIPN 的发生, 且安全性较好。方灿途等^[18]和孟金成等^[19]发现双筋龙汤可通过上调 L4~L5 段的 DRG 中 NGF 的表达, 同时调节大鼠外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞, 促进机体免疫功能恢复, 以达到治疗 L-OHP 致 OIPN 的目的。此外, 临床研究人员对内科肿瘤患者给予不同方剂, 发现桂龙通络方、芍药钩藤木耳汤、独活寄生汤可明显降低 L-OHP 导致的 OIPN 发生率, 更有利于患者生活质量, 且对化疗疗效无明显影响, 不增加化疗的一般毒性^[20-22]。

2 有效成分

2.1 姜黄素 (curcumin)

姜黄最早记载于唐代的《新修本草》, 主要产于中国、印度、日本等。姜黄素是从姜黄根茎中提取出来的天然多酚, 具有抗炎、抗癌、抗氧化的作用。其联合 L-OHP 不但具有抗结肠癌活性而且能有效改善铂类药物引起的神经毒性。郭立达^[23]采用姜黄素与 L-OHP 联合用药, 发现其能改变结肠癌细胞 (LoVo) 形态学特征, 显著降低 LoVo 细胞线粒体膜电位, 对 LoVo 细胞有协同抑制作用, 其机制可能为下调凋亡相关基因 c-myc、survivin 和 HSP70 表达, 激活 caspase-3 和 caspase-9 的表达, 抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达, 促进促凋亡蛋白 Bax 表达, 通过线粒体途径诱导癌细胞凋亡。Mansour 等^[24]发现大鼠连续给予 5 周姜黄素 (10 mg/kg) 后, 发现该药能够降低铂类药物导致神经毒性的标志物神经降压素以及改善坐骨神经组织病理学染色指标等。

2.2 左旋延胡索乙素 (l-tetrahydropalmatine, l-THP)

延胡索是罂粟科多年生草本植物的干燥块茎。其最早的化学研究要追溯到 19 世纪 60 年代, Hsu 等^[25]首次从延胡索中提取分离出 l-THP, 同时做了一定的药理学实验。l-THP 在中国应用于临床已 40 余年, 有显著的镇静、镇痛、抗肿瘤、抗心律失常等药理作用。Guo 等^[26]发现 l-THP 具有显著的治疗化疗药物引起的疼痛作用, 且作用呈剂量依赖性, 同时给予多巴胺 D1 受体拮抗剂, 镇痛作用消失, 提示该化合物是通过此种机制发挥作用。

2.3 人参皂苷 Rg₃ (ginsenoside Rg₃)

人参作为传统中药, 在我国有着悠久的药用历史。其具有广泛的药理作用, 如保护肝脏、营养神经、改善心血管作用、提高免疫、抗疲劳、抗氧化应激以及抗肿瘤等^[27]。同样, 在 L-OHP 引起的神经毒性方面, 陈群伟等^[28]研究发现, SD 大鼠每周 ip 人参皂苷 Rg₃ 10 mg/kg 2 次后, 能够回升 NGF 水平, 减少 DRG 细胞的凋亡, 证明该药具有一定的减缓铂类药物蓄积的毒性作用。

2.4 尼奥宁 (neoline)

尼奥宁是中药附子中不含酯基的二萜生物碱, 具有增加心肌细胞活力、抗心律失常、抗失血性休克及微弱的正性肌力作用, 同时能够杀伤癌细胞、镇痛以及具有杀虫作用^[29]。日本学者 Suzuki 等^[30]研究发现在分离的 DRG 细胞中, L-OHP 能降低细胞存活率以及突起生长长度, 而尼奥宁可显著改善此种情况, 并有效增加突起长度, 且存在一定的量效关系。此外, sc 尼奥宁可以抑制 L-OHP 诱导的动物冷痛及机械痛, 重要的是尼奥宁没有影响动物运动协调能力。

2.5 天然冰片

天然冰片又称右旋龙脑 [(+)-borneol], 是樟科植物龙脑樟树或龙脑香树的新鲜枝、叶经提取加工制成的结晶。最早称为“龙脑”以示其珍贵, 首见于汉末的《名医别录》, 后以“龙脑香”之名收载于《唐本草》, 以“冰片脑”见于《本草纲目》等。现代药理研究表明其具有显著的镇痛、抗炎作用。Zhou 等^[31]研究发现天然冰片能有效改善 L-OHP 引起 ICR 小鼠的机械痛和冷痛, 且该药可以阻断 TRPA 激动剂作用, 说明天然冰片可能通过 TRPA 通道介导发挥镇痛作用。此外, 天然冰片不影响动物的体质量和运动能力且未引起镇痛药物的耐受性。

2.6 川芎嗪 (tetramethylpyrazine)

川芎嗪是伞形科植物川芎的主要活性成分, 具有活血化瘀、消炎镇痛的作用。有文献报道^[32], 川芎嗪能够通过抑制心肌缺血疼痛信号通路来治疗心绞痛; 局部注射川芎嗪可抑制由三磷酸腺苷 (ATP)、福尔马林、PGE₂ 引起的急性痛^[33]; 在慢性疼痛模型中, 给予川芎嗪可显著延长机械痛和热痛的潜伏期^[34]; 在大脑创伤性模型中, 川芎嗪亦可通过抑制疼痛相关指标肽类神经递质 P 物质 (SP)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 以及炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、肿

瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-12 的水平来改善损伤导致的外周疼痛超敏^[35]。在 L-OHP 引起的外周痛以及神经毒性方面,国内学者在临床上应用川芎嗪改善患者疼痛指数,发现静滴 L-OHP 前静滴川芎嗪 240 mg,可以改善 28% 患者的神经毒性,神经毒性分级属 I 级,显著低于同类相关报道^[36]。

3 结语

随着当今社会癌症患者与日俱增,化疗药物所带来的周围神经病变亦成为现代医学研究的难点。因其无特效药、反复发作,无论是给临床医师,还是给患者及家属都带来严重的心理负担。所以寻找病症靶点、挖掘有效的治疗药物,具有深远的意义。回顾 10 余年中医药科研人员在防治 L-OHP 神经毒性方面的研究后不难发现,OIPN 涉及多种作用途径,无论是在恢复离子通道正常功能,还是降低活化的胶质细胞以及影响细胞凋亡方面,中医药都显现出多成分、多靶点的治疗特色。故以中医理论为指导的传统中药的应用,对预防和治疗 L-OHP 引起的 OIPN,提高患者生活质量发挥着不可替代的作用。

参考文献

- [1] 杨 洋. 黄芪桂枝五物汤化裁防治奥沙利铂引起的外周神经毒性的临床观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [2] Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Carvedilol prevents functional deficits in peripheral nerve mitochondria of rats with oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 322(1): 97-103.
- [3] 顾展丞. 基于铂蓄积机制探讨黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂致周围神经病变的防治作用 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [4] Cheng X L, Huo J G, Wang D W, et al. Herbal medicine AC591 prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in animal model and cancer patients [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(1): 1-13.
- [5] 胡 莹. 当归四逆汤防治奥沙利铂致慢性外周神经毒性实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [6] Teng R Y, Zhao Y, Feng W. Gabapentin prevents oxaliplatin-induced central sensitization in the dorsal horn neurons in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(5): 493-498.
- [7] 丁 蓉. 基于 TRPs 通道探讨当归四逆汤对奥沙利铂神经毒性机制的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [8] Egashira N, Hirakawa S, Kawashiri T, et al. Mexiletine reverses oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 112(4): 473-476.
- [9] Descoeur J, Pereira V, Pizzoccaro A, et al. Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors [J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(5): 266-278.
- [10] Anand U, Otto W R, Anand P. Sensitization of capsaicin and icilin responses in oxaliplatin treated adult rat DRG neurons [J]. *Mol Pain*, 2010, 6(1): 1-13.
- [11] Gauchan P, Andoh T, Kato A, et al. Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 458(2): 93-95.
- [12] Mizuno K, Kono T, Suzuki Y, et al. Goshajinkigan, a traditional Japanese medicine, prevents oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy by suppressing functional alteration of TRP channels in rat [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 125(1): 91-98.
- [13] Kono T, Suzuki Yi, Mizuno K, et al. Preventive effect of oral goshajinkigan on chronic oxaliplatin-induced hypoesthesia in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 1-11.
- [14] Deng B, Jia L Q, Pan L, et al. Wen-Luo-Tong prevents glial activation and nociceptive sensitization in a rat model of oxaliplatin-induced neuropathic pain [J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, 2016, 2016: 3629489.
- [15] Di Cesare M L, Pacini A, Micheli L, et al. Glial role in oxaliplatin-induced neuropathic pain [J]. *Exp Neurol*, 2014, 261(1): 22-23.
- [16] 王媛媛, 邓 博, 段锦龙, 等. 温经通络散外用对奥沙利铂周围神经毒性大鼠神经保护作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2917-2920.
- [17] 魏晓晨, 王 慧, 朱立勤, 等. 补阳还五汤预防奥沙利铂所致周围神经毒性疗效及安全性的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 186-190.
- [18] 方灿途, 孟金成, 高玉桥, 等. 双筋龙汤对奥沙利铂所致大鼠后根神经节及生长因子表达的影响 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(20): 7-9.
- [19] 孟金成, 方灿途, 高玉桥, 等. 双筋龙汤预防奥沙利铂所致大鼠神经毒副作用及对大鼠外周血中 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺T 淋巴细胞的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5): 1068-1069.
- [20] 祝敬燕. 桂龙通络方对奥沙利铂神经毒性的预防作用研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2002.
- [21] 贾志洋. 芍药钩藤木耳汤防治奥沙利铂慢性周围神经毒性的临床研究 [D]. 太原: 山西中医学院, 2016.
- [22] 节阳华, 韩 芸, 张洪亮. 张洪亮主任医师治疗奥沙利铂引起周围神经病变经验 [J]. 光明中医, 2018, 33(1): 28-30.
- [23] 郭立达. 姜黄素联合奥沙利铂抗结肠癌作用及其相关

- 机制研究 [D]. 石家庄: 河北师范大学, 2012.
- [24] Mansour S, Moundhri A, Al-Salam S, *et al.* The effect of curcumin on oxaliplatin and cisplatin neurotoxicity in rats: Some behavioral, biochemical, and histopathological studies [J]. *J Med Toxicol*, 2013, 9(1): 25-33.
- [25] Hsu B, Kin K C. Pharmacological study of tetrahydropalmatine and its analogs. A new type of central depressants [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1962, 139(1): 318-327.
- [26] Guo Z G, Man Y Y, Wang X Y, *et al.* Levo-tetrahydropalmatine attenuates oxaliplatin-induced mechanical hyperalgesia in mice [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 1-4.
- [27] Sun M Y, Ye Y, Xiao L, *et al.* Anticancer effects of ginsenoside Rg₃ [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3): 507-518.
- [28] 陈群伟, 舒琦瑾, 刘清君 等. 人参皂苷 Rg₃ 对大鼠奥沙利铂神经毒性的保护作用 [A] // 第一届青年中西医结合肿瘤学术论坛论文集 [C]. 重庆: 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会, 2015.
- [29] 李 燕, 李芸霞, 龚小红, 等. 附子灵和尼奥宁的药理研究进展 [J]. *中药与临床*, 2014, 5(3): 56-58.
- [30] Suzuki T, Miyamoto K, Yokoyama N, *et al.* Processed aconite root and its active ingredient neoline may alleviate oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186(1): 44-52.
- [31] Zhou H H, Zhang L, Zhou Q G, *et al.* (+)-Borneol attenuates oxaliplatin-induced neuropathic hyperalgesia in mice [J]. *Neuroreport*, 2016, 27(3): 160-165.
- [32] Liang S, Xu C, Li G, *et al.* P2X receptors and modulation of pain transmission: Focus on effects of drugs and compounds used in traditional Chinese medicine [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(7): 705-712.
- [33] Liang S D, Gao Y, Xu C S, *et al.* Effect of tetramethylpyrazine on acute nociception mediated by signaling of P2X receptor activation in rat [J]. *Brain Res*, 2004, 995(2): 247-252.
- [34] Leng Y F, Gao X M, Wang S X, *et al.* Effects of tetramethylpyrazine on neuronal apoptosis in the superficial dorsal horn in a rat model of neuropathic pain [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(6): 1229-1239.
- [35] Wang Z J, Wang Q, Wang C J, *et al.* Tetramethylpyrazine attenuates periorbital allodynia and neuroinflammation in a model of traumatic brain injury [J]. *J Inflamm*, 2017, 14(13): 1-9.
- [36] 刘展华, 吴玉生, 谭开基. 川芎嗪预防奥沙利铂致神经毒性反应 14 例 [J]. *实用中医药杂志*, 2003, 19(11): 575.